

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Nityr 10 mg tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg nitizinono.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas.

Kiekvienoje tabletėje yra mažiau nei 120 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Apvalios nuo baltos iki smėlinės spalvos (7 x2,3 mm) plokščios tabletės, kuriose gali būti matomos nuo šviesiai geltonos iki rudos spalvos dėmelės, vienoje pusėje pažymėta „10“, kitoje – „L“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusių ir vaikų populiacijos pacientų (bet kokio amžiaus intervalo) su patvirtinta paveldima 1 tipo tirozinemija (HT-1) gydymas, kartu su tirozino ir fenilalanino apribojimo dieta.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą nitizinonu turi skirti ir prižiūrėti gydytojas, turintis pacientų, sergančių HT-1, gydymo patirties.

Dozavimas

Visų genotipų ligą reikia pradėti gydyti kuo anksčiau, taip padidinant bendrąsias išgyvenimo galimybes ir išvengiant tokių komplikacijų kaip kepenų funkcijų sutrikimas, kepenų vėžys ir inkstų ligos. Gydant nitizinonu reikalinga mityba be fenilalanino ir tirozino, be to būtina stebėti plazmos aminorūgštis (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Rekomenduojama pradinė dozė vaikų ir suaugusiųjų populiacijai yra 1 mg/kg kūno svorio, kuri vartojama per burną (geriama). Nitizinono dozė turi būti koreguojama atsižvelgiant į konkretų atvejį. Vaistinio preparato dozė rekomenduojama vartoti vieną kartą per parą. Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistinį preparatą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Dozės koregavimas

Reguliaraus stebėjimo metu siūloma atlikti šlapimo sukcinilacetono, kepenų funkcijų ir alfa-fetoproteinų lygio testus (žr. 4.4 skyrių). Jeigu, praėjus mėnesiui po gydymo nitizinonu pradžios, šlapime sukcinilacetono vis dar aptinkama, nitizinono dozę būtina padidinti iki 1,5 mg/kg kūno svorio per parą. Remiantis visų biocheminių parametrų įvertinimu, gali būti reikalinga 2 mg/kg kūno svorio per parą. Ši dozė yra maksimali dozė visiems pacientams. Jeigu biocheminis atsakas patenkinamas, dozę reikia koreguoti tik atsižvelgiant į kūno svorio prieaugį.

Pradedant gydymą, pereinant nuo dozės vartojimo du kartus per parą prie vartojimo kartą per parą arba jeigu pastebimas būklės pablogėjimas, papildomai šalia aukščiau minėtų testų, gali reikėti atidžiau sekti visus galimus biocheminius parametrus (plazmos sukicinilacetoną, šlapimo 5-aminolevulinatą (ALA) ir eritrocitų porfobilinogeno (PBG)-sintazės aktyvumą).

Ypatingosios populiacijos

Specifinių dozavimo rekomendacijų senyviems žmonėms ar pacientams, kurių inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, nėra.

Vaikų populiacija

Rekomenduojama dozė, išreikšta mg/kg kūno svorio, vienoda ir vaikams, ir suaugusiems. Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistinį preparatą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Vartojimo metodas

Tabletės gali būti vartojamos su maistu arba be jo. Tabletės nėra tinkamos laužyti, siekiant gauti kito stiprumo vaistinį preparatą.

Pacientams, kuriems reikalingi kito stiprumo vaistiniai preparatai (t. y tarp 10 mg kartotinių ar mažesnio nei 10 mg stiprumo), galima skirti kitų mažesnio stiprumo vaistinių preparatų.

Vaikams, kuriems sunku nuryti tabletes, galima skirti kitų farmacinių formų vaistinių preparatų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Motinioms, gaunančios nitizinono, draudžiama žindyti (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tirozino kiekio plazmoje nuolatinė stebėseną

Prieš pradedant gydymą nitizinonu, rekomenduojama plyšine lempa iširti regėjimo aštrumą. Pacientus, patyrusius regos sutrikimų, gydymo nitizinonu metu, turi iš karto apžiūrėti oftalmologas. Būtina nustatyti, ar pacientas laikosi savo dietos režimo ir išmatuoti plazmos tirozino koncentraciją. Jeigu plazmos tirozino lygis viršija 500 mikromolių litre, būtina taikyti griežtesnę tirozino ir fenilalanino apribojimo dietą. Nerekomenduojama mažinti plazmos tirozino koncentracijos sumažinant arba nutraukiant nitizinono vartojimą, nes metabolizmo defektas gali pabloginti paciento klinikinę būklę.

Kepenų nuolatinė stebėseną

Būtina stebėti kepenų veiklą, reguliariai atlikti kepenų funkcijos patikrinimus ir gauti kepenų vaizdus. Taip pat rekomenduojama stebėti serumo alfa-fetoproteinų koncentraciją. Padidėjusi serumo alfa-fetoproteinų koncentracija gali reikšti, jog gydymas nepakankamas. Pacientams su didėjančia alfa-fetoproteinų koncentracija arba turintiems mazgelių užuomazgų kepenyse, visada būtina atlikti kepenų ląstelių malignizacijos įvertinimą.

Trombocitų ir baltųjų kraujo kūnelių (BKL) nuolatinė stebėseną

Rekomenduojama reguliariai stebėti trombocitų ir baltųjų kraujo kūnelių skaičių, nes klinikinio tyrimo metu buvo aptikti keli grįžtamieji trombocitopenijos ir leukopenijos atvejai.

Pacientą reikia tirti kas 6 mėnesius, atsiradus nepageidaujamų reiškinių – dažniau.

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Nebuvo atlikta jokių formalių sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų.

In vitro nitizinonas yra metabolizuojamas fermento CYP 3A4, todėl gali reikėti koreguoti dozę kai nitizinonas vartojamas kartu su šio enzimo induktoriais arba inhibitoriais.

Remiantis *in vitro* tyrimų rezultatais, nėra tikėtina, jog nitizinonas slopintų CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 arba 3A4 katalizuojamus metabolizmo procesus.

Atliktas su maistu vartojamo Nityr poveikio tyrimas. Tyrimo rezultatai parodė, kad Nityr gali būti vartojamas su maistu arba be jo, nes tai neturi poveikio jo biologiniam įsisavinamumui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie nitizinono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nityr nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti nitizinonu.

Žindymas

Nežinoma, ar nitizinonas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė neigiamą poveikį pogimdyviniu laikotarpiu dėl piene esančio nitizinono. Todėl motinoms, vartojančios nitizinoną, draudžiama žindyti, nes negalima atmesti pavojaus maitinamam vaikui (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Vaisingumas

Duomenų apie nitizinono poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nityr gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Su akimis susijusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 4.8 skyrių) gali veikti regėjimą. Jei pablogėjo regėjimas, pacientui negalima vairuoti ir valdyti mechanizmus, kol šis nepageidaujamas reiškinys neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Nitizinonas, dėl savo veikimo būdo, didina tirozino lygį visiems nitizinonu gydomiems pacientams, todėl su akimis susijusių nepageidaujamų reakcijų, kaip antai konjunktyvitas, ragenos drumstumas, keratititis, fotofobija ir akių skausmas, susijusių su padidėjusiu tirozino lygiu, pasitaiko dažnai. Kitos dažnos nepageidaujamos reakcijos yra trombocitopenija, leukopenija ir granulocitopenija. Nedažnai gali pasireikšti eksfoliacinis dermatitas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas, išvardytas toliau pagal MedDRA organų sistemas ir absoliutųjį dažnį, gauti iš klinikinių tyrimų ir poregistraciniu laikotarpiu. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija
	Nedažnas	Leukocitozė
Akių sutrikimai	Dažnas	Konjunktyvitas, ragenos drumstumas, keratitas, fotofobija, akių skausmas
	Nedažnas	Blefaritas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Eksfoliacinis dermatitas, eriteminis išbėrimas, niežėjimas
Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs tirozino lygis

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Gydant nitizinonu padidėja tirozino lygis. Padidėjęs tirozino lygis buvo susietas su nepageidajamu poveikiu akims, tokiu, kaip ragenos drumstumas ir hiperkeratoziniai pažeidimai. Ribojant tirozino ir fenilalanino kiekį maiste turėtų sumažėti tirozino lygis ir toksiškumas, susijęs su šio tipo tirozinemija (žr. 4.4 skyrių).

Klinikiniuose tyrimuose sunki granulocitopenija ($< 0,5 \times 10^9/l$) pasireiškė nedažnai ir su infekcijomis susijusi nebuvo. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su MedDRA organų sistemų klase „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“, tęsiant gydymą nitizinonu sumažėjo.

Vaikų populiacija

Saugumo charakteristika daugiausiai pagrįsta vaikų populiacijos tyrimais, nes gydymą nitizinonu reikia pradėti iškart, kai diagnozuojama paveldimoji 1-ojo tipo tirozinemija (HT-1). Klinikinio tyrimo ir poregistracinio laikotarpio duomenys nerodo, kad saugumo charakteristika skirtųsi įvairiose vaikų populiacijos pogrupiuose arba būtų kitokia, nei saugumo charakteristika suaugusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Atsitiktinai prarijus nitizinoną asmenims, kuriems neribojamas tirozino ir fenilalanino kiekis maiste, padidės tirozino lygis jų organizme. Padidėjęs tirozino kiekis yra susijęs su toksišku poveikiu akims, odai ir nervų sistemai. Tirozino ir fenilalanino apribojimas maiste turėtų riboti toksiškumą, susijusį su šio tipo tirozinemija. Apie specialų gydymą perdozavus informacijos nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai, įvairūs virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai; ATC kodas – A16A X04.

Veikimo mechanizmas

Biocheminis paveldimos 1 tipo (HT-1) tirozinemijos defektas yra fumarilacetoacetato hidrolazės (tirozino katabolinio kelio galutinio fermento) trūkumas. Nitizinas yra konkuruojantis 4-hidroksifenilpiruvato dioksigenazės (fermento, esančio prieš fumarilacetoacetato hidrolazę tirozino kataboliniame kelyje) inhibitorius. Slopindamas normalų tirozino katabolizmą sergančių HT-1 pacientų organizmuose, nitizinas apsaugo nuo toksinių tarpinių junginių (maleiloacetoacetato ir fumarilacetoacetato) kaupimosi. Pacientų, sergančių HT-1 organizme šie tarpiniai junginiai paverčiami į toksinius metabolitus sukcinilacetoną ir sukcinilacetoacetatą. Sukcinilacetonas blokuoja porfirino sintezės kelią ir sudaro sąlygas kauptis 5-aminolevulinatui.

Farmakodinaminis poveikis

Gydant nitizinu normalizuojasi porfirino metabolizmas, eritrocitų porfobilinogeno sintazės aktyvumas ir šlapimo 5 aminolevulinato, sumažėja sukcinilacetonų eliminacija su šlapimu, padidėja plazmos tirozino koncentracija ir padidėja fenolio rūgščių eliminacija su šlapimu. Turimi klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad per pirmąją gydymo savaitę šlapimo sukcinilacetonas normalizavosi daugiau negu 90 % pacientų. Kai tinkamai nustatoma nitizino dozė, sukcinilacetonų šlapime ar plazmoje neturi būti aptinkama.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis tyrimas buvo atviras ir nekontroliuojamas. Tyrimo metu nitizino dozė buvo vartojama du kartus per parą. Išgyvenamumo tikimybė po 2, 4 ir 6 gydymo nitizinu metų apibendrinama lentelėje toliau.

NTBC tyrimas (N = 250)			
Paciento amžius gydymo pradžioje	2 metai	4 metai	6 metai
≤ 2 mėnesiai	93 %	93 %	93 %
≤ 6 mėnesiai	93 %	93 %	93 %
> 6 mėnesiai	96 %	95 %	95 %
Bendras	94 %	94 %	94 %

Tyrimo, naudojamo kaip istorinė kontrolė (*van Spronsen et al.*, 1994), duomenys parodė toliau nurodytą išgyvenamumo tikimybę.

Paciento amžius atsiradus simptomams	1 metai	2 metai
< 2 mėnesiai	38 %	29 %
> 2-6 mėnesiai	74 %	74 %
> 6 mėnesiai	96 %	96 %

Taip pat nustatyta, kad gydymas nitizinu sumažina pirminio kepenų vėžio vystymąsi, palyginus su istoriniais duomenimis (gydymas tik mitybos apribojimu). Buvo nustatyta, kad anksti pradėtas gydymas, toliau sumažino pirminio kepenų vėžio vystymosi riziką.

Tikimybė, kad pacientams, kurie gydymo pradžioje buvo 24 mėnesių arba jaunesni, ir pacientams, kurie gydymo pradžioje buvo vyresni nei 24 mėnesių, per 2, 4 ir 6 gydymo nitizinu metus nepasireiškė kepenų vėžys (hepatoceliulinė karcinoma, HCK), parodyta toliau pateiktoje lentelėje:

NTBC tyrimas (N = 250)							
	Pacientų skaičius				Tikimybė, kad nepasireikš HCK (95 % pasikliautinis intervalas)		
	gydymo pradžioje	po 2 metų	po 4 metų	po 6 metų	per 2 metus	per 4 metus	per 6 metus
Visi pacientai	250	155	86	15	98 % (95; 100)	94 % (90; 98)	91 % (81; 100)
Paciento amžius gydymo pradžioje ≤ 24 mėnesiai	193	114	61	8	99 % (98; 100)	99 % (97; 100)	99 % (94; 100)
Paciento amžius gydymo pradžioje > 24 mėnesiai	57	41	25	8	92 % (84; 100)	82 % (70; 95)	75 % (56; 95)

Atliekant tarptautinį tyrimą, kuriame dalyvavo HT-1 sergantys pacientai, gydomi tik mitybos apribojimu, nustatyta, kad HCK buvo diagnozuota 18 % visų 2 metų ir vyresnių pacientų.

Buvo atliktas tyrimas, skirtas įvertinti vieną kartą per parą vartojamos dozės farmakokinetiką, veiksmingumą ir saugumą, palyginti su du kartus per parą vartojama doze; tyrime dalyvavo 19 HT-1 pacientų. Kliniškai svarbių nepageidaujamų reakcijų ar kitų saugumo įvertinimų skirtumų tarp dozės vartojimo kartą ir du kartus per parą nebuvo. Vartojimo kartą per parą laikotarpio pabaigoje nė vieno paciento šlapime nebuvo nustatyta išmatuojamo sukcinilacetono (SA) kiekio. Tyrimas rodo, kad vartoti nitizinono dozę vieną kartą per parą yra saugu ir veiksminga bet kurio amžiaus pacientams. Vis dėlto duomenų apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Nebuvo atlikta nitizinono formalių absorbcijos, pasiskirstymo organizme, metabolizmo ir pasišalinimo tyrimų. 23 sveikų savanorių plazmoje po vienkartinės Nitir tablečių (10 mg) dozės pavartojimo pusinės eliminacijos laikotarpis (mediana) buvo 59 valandos (nuo 41 iki 74 valandų).

Populiacijos farmakokinetinė analizė buvo atlikta su 207 HT-1 pacientų grupe. Klirensas ir pusinės eliminacijos laikas buvo nustatyti atitinkamai 0,0956 l/kg kūno svorio per parą ir 52,1 valandų.

Tyrimuose *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas ir cDNA P450 fermentus, buvo nustatytas ribotas CYP 3A4 katalizuojamas metabolizmas.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nitizinonas pasižymi embriofetaliniu toksiškumu pelėms ir triušiams kliniškai naudojamomis dozėmis. Triušiuose nitizinonas sukėlė nuo dozės priklausantį išsigimimų (bambos išvaržų ir gastrošizės) didėjimą pradedant nuo dozės daugiau negu 2,5 karto viršijančios maksimalią žmogui rekomenduotą dozę (2 mg/kg per dieną).

Pelių prenatalinio ir postnatalinio vystimosi bandymas parodė statistiškai reikšmingą jauniklių išgyvenamumo sumažėjimą skiriant 152 kartus didesnę už žmogui rekomenduojamą dozę ir jauniklių augimo atjunkymo laikotarpiu sumažėjimą skiriant 25 kartus didesnę už maksimalią žmogui

rekomenduojamą dozę. Neigiamas poveikis jaunikių išgyvenamumui pastebėtas nuo 5 mg/kg dozės per parą. Žiurkėms nuo ekspozicijos su penu gautu vaistu, sumažėjo vidutinis jaunikių svoris ir atsirado ragenos pažeidimų.

Tyrimuose *in vitro* neaptikta mutageninio aktyvumo, bet aptiktas silpnas klastogeninis aktyvumas. Nėra jokių *in vivo* genotoksiškumo įrodymų (pelių mikrobranduolių ir pelių kepenų nenumatytos DNR sintezės įvertinimą). Atliekant 26 savaičių kancerogeniškumo tyrimą su transgeninėmis pelėmis (TgrasH2), galimo nitizino kancerogeniškumo nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Glicerolio dibehenasas
Laktozė monohidratas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Po pirmo atidarymo buteliuką pacientas gali laikyti 2 mėnesius. Šiam laikotarpiui pasibaigus vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE 75 ml kvadratiniai buteliukai su atidarymą kontroliuojančiais ir vaikų sunkiai atidaromais polipropileno uždoriais. Kiekviename buteliuke yra 60 tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Cycle Pharmaceuticals Ltd.
Bailey Grundy Barrett Building
Little St Mary's Lane,
CB2 1RR, Cambridge,
Jungtinė Karalystė

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1290/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS(-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Central Pharma (Contract Packing) Limited
Caxton Road
Elms Industrial Estate
Bedford
Bedfordshire
MK41 0XZ
Jungtinė Karalystė

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Nityr 10 mg tabletės
Nitizinonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg nitizinono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Vaisto sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo – 2 mėnesiai.
Atidarymo data:.....

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO

PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Cycle Pharmaceuticals Ltd.
Bailey Grundy Barrett Building
Little St Mary's Lane, CB2 1RR, Cambridge,
Jungtinė Karalystė

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1290/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Nityr 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Nityr 10 mg tabletės
Nitizinonas
Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

60 tablečių

6. KITA

Sudėtyje yra laktozės.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Tinkamumo laikas po pirmo atidarymo – 2 mėnesiai.

Atidarymo data:.....

Cycle Pharmaceuticals Ltd.
CB2 1RR, Cambridge, JK

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Nityr 10 mg tabletės

Nitizinonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininkui. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Nityr ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Nityr
3. Kaip vartoti Nityr
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Nityr
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Nityr ir kam jis vartojamas

Veiklioji Nityr medžiaga yra nitizinonas. Šis vaistas yra naudojamas suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams paveldimai 1 tipo tirozinemijai gydyti.

Sergant šia liga, Jūsų organizmas negali iki galo suskaidyti aminorūgšties tirozino (amino rūgštys yra mūsų baltymų statybiniai elementai), todėl organizme formuojasi žalingos medžiagos. Šios medžiagos kaupiasi Jūsų organizme. Nityr užblokuoja tirozino suskaidymą ir taip neleidžia formuotis žalingoms medžiagoms.

Vartojant šį vaistą, reikia laikytis specialios dietos, kadangi tirozinas lieka Jūsų organizme. Šios specialios dietos metu valgomas maistas, kuriame yra žemas tirozino ir fenilalanino (dar vienos aminorūgšties) kiekis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Nityr

Nityr vartoti negalima:

- jeigu yra alergija nitizinonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Vartojant šį vaistą negalima žindyti, žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Nityr,

- jeigu paraudonuoja akys ar pastebimas kitoks poveikis akims. Iš karto kreipkitės į gydytoją ir pasitikrinkite akis. Problemos su akimis (žr. 4 skyrių) gali būti signalas, kad dietos režimas yra netinkamas.

Gydymo metu Jums bus imami kraujo mėginiai, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar gydymas yra sėkmingas ir tinkamas, ir kad įsitikintų, kad nėra jokių pašalinių efektų, galinčių sukelti kraujo ligas.

Taip pat Jums bus reguliariai tikrinamos kepenys, kadangi liga veikia kepenis.

Jūsų gydytojas turi Jus sekti kas 6 mėnesius. Pasireiškus bet kokiems šalutiniams poveikiams, rekomenduojama sutrumpinti šiuos intervalus.

Kiti vaistai ir Nityr

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nityr vartojimas su maistu

Gydymo kurso metu Nityr gali būti vartojamas su maistu arba be jo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Šio vaisto vartojimo saugumo tyrimai nėščioms ir žindančioms moterims nebuvo atlikti.

Jeigu planuojate pastoti, pasitarkite su gydytoju. Jeigu pastojote, iš karto kreipkitės į gydytoją.

Jeigu vartojate šį vaistinį preparatą, žindyti negalima, žr. skyrių „Nityr vartoti negalima“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Tačiau, jei pasireiškia regėjimą veikiančių nepageidaujamų reakcijų, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol Jūsų regėjimas netaps normalus (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Nityr sudėtyje yra laktozė

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Nityr

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydymą šiuo vaistu pradėti ir prižiūrėti visada turi gydytojas, turintis ligos (paveldimosios 1-ojo tipo tirozinemijos) gydymo patirties.

Rekomenduojamoji bendroji paros dozė yra 1 mg/kg kūno svorio, vartojama per burną. Gydytojas pritaikys dozę Jums individualiai.

Rekomenduojama vartoti dozę vieną kartą per parą. Tačiau kadangi apie pacientus, sveriančius < 20 kg, nepakanka duomenų, šiai pacientų populiacijai vaistą vartoti rekomenduojama 2 kartus per parą bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes.

Pacientams, kuriems sunku nuryti nesmulkintas Nityr tabletes, rekomenduojama vartoti kitos nitizinono farmacinės formos vaistus.

Ką daryti pavartojus per didelę Nityr dozę?

Pavartojus per didelę šio vaisto dozę, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją ar vaistininką.

Pamiršus pavartoti Nityr

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote išgerti dozę, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nustojus vartoti Nityr

Jeigu manote, kad šis vaistas veikia per stipriai arba per silpnai, kreipkitės į gydytoją. Nepasitarę su gydytoju, nekeiskite dozės ir nenutraukite gydymo.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kokį su akimis susijusį šalutinį poveikį nedelsiant pasakykite savo gydytojui, kad būtų iširtos akys. Gydantis nitizinu kraujyje padidėja tirozino, todėl gali atsirasti su akimis susijusių simptomų. Dažnas su akimis susijęs šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių), kurį sukėlė padidėjęs tirozino lygis yra: akies junginės uždegimas (konjunktyvitas), ragenos drumstis ir uždegimas (keratitas), padidėjęs jautrumas šviesai (fotofobija) ir akių skausmas. Akies voko uždegimas (blefaritas – tai nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).

Kitas dažnas šalutinis poveikis

- Sumažėjęs kraujo plokštelių skaičius (trombocitopenija) ir baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukopenija), tam tikrų baltųjų kraujo kūnelių trūkumas (granulocitopenija).

Kitas nedažnas šalutinis poveikis

- Padidėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius (leukocitozė),
- Niežulys, odos uždegimas (eksfoliacinis dermatitas), išbėrimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Nityr

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „EXP“ ir ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Atidarius buteliuką, vaistą galima laikyti 2 mėnesius. Šiam laikotarpiui pasibaigus vaistą reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Nityr sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nitizinonas.
- Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg nitizinono.

- Pagalbinės medžiagos yra glicerolio dibehenatas ir laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Nityr sudėtyje yra laktozės“.

Nityr išvaizda ir kiekis pakuotėje

Apvalios nuo baltos iki smėlinės spalvos plokščios tabletės, kuriose gali būti matomos nuo šviesiai geltonos iki rudos spalvos dėmelės, vienoje pusėje pažymėta „L“, kitoje – „10“.

Tabletės supakuotos plastikiniuose kvadratinuose buteliukuose su atidarymą kontroliuojančiu ir vaikų sunkiai atidaromu uždoriu. Kiekviename buteliuke yra 60 tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas.

Registruotojas

Cycle Pharmaceuticals Ltd.
Bailey Grundy Barrett Building
Little St Mary's Lane,
CB2 1RR, Cambridge,
Jungtinė Karalystė

Gamintojas

Central Pharma Contract Packaging Limited
MK41 0XZ, Bedford
Jungtinė Karalystė

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.